

氏 名	丹 羽 義 和
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	甲 第 1138 号
学位授与の日付	平成29年 3 月12日
学 位 論 文 題 名	アスピリン喘息の臨床背景と血清メディエーターの検討
指 導 教 授	今 泉 和 良
論文審査委員	主査 教授 堀 口 高 彦 副査 教授 長 崎 弘 教授 杉 浦 一 充

論文内容の要旨

【緒言】

アスピリン喘息(aspirin-exacerbated respiratory disease；AERD)は難治性喘息の一つであり慢性副鼻腔炎、鼻茸、重症気管支喘息を3主徴とする。ただし、10%程度存在する喘息軽症例が本症に特徴的な臨床所見を呈するのかは不明である。第1章はAERDと非アスピリン喘息(aspirin tolerant asthma；ATA)の臨床所見と背景を喘息重症度別に比較解析した。また、AERDではアスピリン(ASA)負荷試験の前後で変化するメディエーターについて解析されているが、多くの研究は尿、鼻汁などをサンプルとしており、より鋭敏に病態を示す可能性のある血清サンプルを解析した報告は少ない。研究の第2章はAERD症例におけるASA負荷前後での血清中のメディエーター変化を検討した。

〔第1章〕 AERDとATAの臨床所見についての検討

【目的】

軽症のAERDの臨床的特徴を明らかにする。

【対象・方法】

1982年～2014年にかけて当院で診察した喘息患者で、呼吸機能検査及びNSAIDs負荷試験時の診療録からデータ抽出した679名を対象とし、病型(AERD or ATA)及び喘息重症度別に合併症の有無、検査所見、治療内容を比較した。重症度は喘息予防・管理ガイドライン2015の基準に準拠した。

【結果及び考察】

AERD108例、ATA571例。重症度分類ではAERDで軽症間歇型、軽症持続型、中等症持続型、重症持続型(19/20/15/54例)、ATAで(160/103/123/185例)であった。AERDはATAと比べ、鼻茸、副鼻腔炎の合併、全身ステロイド使用が多く、%FEV1がより低下し、気道過敏性がより亢進していた。喘息重症度別に両者を比較すると、%FEV1低下と副鼻腔炎、鼻茸の合併は中等症持続型群と重症持続型群で、LT受容体拮抗薬使用と気道過敏性亢進は重症持続型群のみでAERDに有意であり、軽症群ではAERDとATAの臨床所見に差はなかった。

【結語】

AERDは、喘息重症群では典型的特徴を有しているが軽症群ではATAと差がない。AERDの臨床では喘息重症度の考慮が重要である。

〔第2章〕 AERDにおけるASA負荷前後の血清中メディエーターの検討

【目的・対象及び方法】

AERDのASA負荷時の生体内メディエーター変動をより鋭敏に解析する目的で、2014年12月～2015年12月に当院でAERDと確定診断された患者(9例)を対象にASA負荷試験前後の血清で15-epimer of lipoxin A₄(15-epi-lipoxin A₄)、eosinophil cationic protein(ECP)、prostaglandin E₂(PGE₂)、及びマスト細胞の活性化を表すtryptaseとprostaglandin D₂ (PGD₂)を測定した。

【結果及び考察】

ASA負荷前後で抗炎症マーカー15-epi-lipoxin A₄、好酸球活性化指標ECPは一部の症例で増加がみられたが有意差はなかった。炎症抑制因子PGE₂は負荷後低下傾向が認められた。マスト細胞と関連するPGD₂とtryptaseは共に負荷前後で有意差を認めなかった。これらの結果は従来の報告と異なるものであったが、少数例解析であり血清中メディエーターの変動が大きいことが原因として考えられる。

【結語】

AERD患者におけるASA負荷前後の血清中のメディエーター変化を解析したが有意な変化を指摘できなかった。血清サンプリングのタイミング・回数などについて再考の必要がある。

論文審査結果の要旨

アスピリン喘息の臨床像や病態生理については未解明の部分が少なくない。本研究は、負荷試験で確定診断したアスピリン喘息の多くの症例データを元に、本疾患の臨床像と病態の解明にアプローチしたものである。まず第1章では、アスピリン喘息及び非アスピリン喘息を喘息重症度別に分類し、その臨床症状、所見を比較している。その結果、慢性副鼻腔炎、鼻茸といったアスピリン喘息に特徴的な症状は中等症、重症群で顕著になり、軽症群では非アスピリン喘息と有意差がないことを見いだしている。これは喘息症状が軽症なアスピリン喘息では臨床像のみで診断することは難しいことを示しており、極めて重要な指摘である。また第2章では、アスピリン内服負荷試験の前後での血清中メディエーターの変動を解析している。これまでの既報の多くは尿中での測定であり、より鋭敏なメディエーター変動の解明が期待されるものである。統計学的な有意差を見いだすことはできなかったが15-epi-lipoxin A₄と好酸球活性化指標ECPは一部の症例で増加がみられ、炎症抑制因子PGE₂は負荷後低下傾向が認められた。症例数を増やすことや喘息重症度別の解析を追加することで、さらに有用な知見が得られる可能性をもっている。以上のように、本研究によるアスピリン喘息の重症度別臨床背景比較は、本疾患の診断管理に重要な知見を与える研究であり、またアスピリン負荷による血清メディエーターの測定は今後のアスピリン喘息研究の基礎データとして有用である。よって、本論文は学位論文に十分値するものと評価された。